

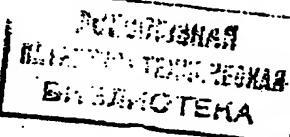


СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ  
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

(19) SU (11) 1383752 A1

(51) 5 C 07 D 495/04, A 61 K 31/505



# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4129631/04

(22) 25.08.86

(46) 30.11.93 Бюл. № 43-44

(71) Всесоюзный научно-исследовательский хими-  
ко-фармацевтический институт им. Серго Орджони-  
кидзе

(72) Каплина Н.В.; Шведов В.И.; Филипп Л.Н.

(54) 4-ХЛОР-5-НИТРО-6-МЕТИЛТИЕНО  
[2,3-д]ПИРИМИДИН, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРО-  
ТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Изобретение касается производных пиримиди-  
на, в частности 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено  
[2,3-д] пиримидина (ПМ), который обладает проти-  
вотуберкулезной активностью и может быть ис-  
пользовано в медицине. Цель - создание более

2

активных и менее токсичных веществ указанного  
класса. Синтез ПМ ведут из 6-метил-3,4-дегид-  
ротиено[2,3-д]пиримидин-4-она и нитрующей  
смеси при соотношении  $\text{HNO}_3$  и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  12 : 10 при  
температуре не выше 5°C. Затем нитропродукт  
обрабатывают  $\text{POCl}_3$  в присутствии диметилформа-  
мида в среде дихлорэтана. Выход 70%; тпл 84 -  
85°C; брутто ф-ла  $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClNO}_3\text{S}$ , противотуберку-  
лезная активность против  $\text{H}_{37}^1\text{R}_V^{2+}$  0,55 мкг/мл, против  
 $\text{M}\text{a}\text{v}\text{i}\text{u}\text{m}$  1,53 мкг/мл, против  $\text{M}\text{f}\text{o}\text{r}\text{t}\text{u}\text{i}\text{t}\text{u}\text{m}$  500 мкг/мл  
(указана максимально переносимая концентрация;  
МПК). Известный стрептомицин имеет МПК = 1 - 2  
мкг/мл против  $\text{H}_{37}^1\text{R}_V^{2+}$

(19) SU (11) 1383752 A1

Изобретение относится к новому производному тиёно[2,3-d]пиримидина, обладающему противотуберкулезной активностью, и может найти применение в медицине.

Цель изобретения – поиск соединений, обладающих высокой противотуберкулезной активностью и меньшей токсичностью в ряду производных тиёно[2,3-d]пиримидина.

Следующие примеры иллюстрируют синтез предлагаемого соединения, его противотуберкулезную активность и токсичность.

Пример. Получение целевого продукта – 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина.

1. Получение исходного соединения – 5-нитро-6-метил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримид-4-она.

К раствору 3,66 г (0,02 моль) 6-метил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримид-4-она в 5 мл концентрированной серной кислоты прибавляют нитрующую смесь азотной и серной кислот в соотношении (12:10) так, чтобы температура не превышала 5°C. Затем реакционную смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре, затем выливают на лед, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана, т.пл. 241–242°C.

Вычислено, %: C 50,6; H 3,6; N 16,9; S 19,3.

$C_7H_6N_2OS$

Найдено, %: C 50,6; H 3,6; N 16,9; S 19,3.

11. Получение 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина.

Смесь 3,8 г (0,018 моль) 5-нитро-6-метил-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримид-4-она, 1,65 мл (0,02 моль)  $POCl_3$ , 1,39 мл (0,018 моль) диметилформамида в 100 мл сухого дихлорэтана (ДХЭ) кипятят при перемешивании 30 мин. Реакционный раствор промывают, водой, ДХЭ упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси гексана и хлористого метилена 1:1, т.пл. 84–85°C.

Получают 2 г (70%) 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина в виде порошка кремового цвета, растворимого в спиртах, хлоруглеводородах, диоксане, кетонах.

#### Формула изобретения

4-Хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидин формулы

Вычислено, %: C 36,6; H 1,8; Cl 15,4; N 18,3; S 14,0.

$C_7H_4ClN_3O_2S$

Найдено, %: C 36,6; H 1,8; Cl 15,6; S 14,1.

Спектр ЯМР ( $CHCl_3$ , вн.ст. TMC)  $\sigma$ , м.д.: 8,93 (с, 2-H); 2,75 (с, 6-CH<sub>3</sub>).

Предлагаемое соединение обладает высокой противотуберкулезной активностью, которая изучается в опытах *in vitro*. Определяют минимальную подавляющую концентрацию (МПК) на среде Сотона в ряду серийных разведений. В качестве тест-культур используют микобактерии туберкулеза человеческого типа (*M.tuberculosis H37Rv*) и условно патогенные микобактерии *N.avium* и *M.fortuitum*. Сроки культивирования при 37°C соответственно 14,7 и 6 суток. В качестве препарата сравнения используют известный противотуберкулезный антибиотик – стрептомицин, МПК которого против *H37Rv* составляет 1–2 мкг/мл. Установлено, что МПК предлагаемого соединения против *H37Rv* = 0,55 мкг/мл против *M.avium* 153 мкг/мл, против *M.fortuitum* 500 мкг/мл. Таким образом, такое соединение высоко активно *in vitro* против микобактерий туберкулеза и практически не влияет на рост условно патогенных микобактерий.

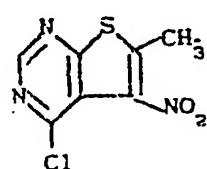
Острую токсичность определяют для белых беспородных мышей-самцов массой 18–20 г при однократном введении в желудок. Вещество вводят в виде суспензии в крахмальном клейстере до 0,5 мл на мышь. На каждую дозу берут по 5 животных. Устанавливают LD<sub>100</sub> и максимальную переносимую дозу (МПД). LD<sub>50</sub> вычисляют по методу Кербера. Установлено, что для предлагаемого соединения LD<sub>100</sub> = 1000 мг/кг; LD<sub>50</sub> = 675 мг/кг, МПД = 250 мг/кг.

Переносимость соединения для мышей указанной категории определяют при ежедневном однократном введении в желудок на протяжении 5 дней. Определяют МПД, которая для предлагаемого соединения составляет 250 мг/кг.

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984, ч. 2, с. 230.

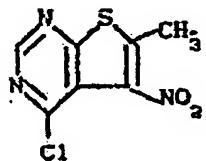
50

обладающий противотуберкулезной активностью.



THE CLAIMS

4-Chloro-5-nitro-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidine of formula



having antituberculous activity.

*English Translation of Claim(s)*